ÜBER

ALKAPTONURIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT VON

OSKAR ZIMPER

AUS

HAMBURG.

WÜRZBURG.

DRUCK DER KGL. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der K. Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrat **Prof. Dr. von Leube.**

MEINEN LIEBEN ELTERN.

Zu den Stoffwechselkrankheiten, die erst in den letzten Dezennien des vorigen Jahrhunderts entdeckt und bearbeitet worden sind, gehört die Alkaptonurie, die sich dadurch auszeichnet, dass sich in dem Urin ein der aromatischen Reihe angehöriger Körper, die Homogentisinsäure, findet, den man im normalen Harn nicht antrifft.

Die Geschichte der Alkaptonurie, die ich im folgenden skizziere, wird uns in das Wesen dieser seltenen Erkrankung am besten und schnellsten einführen.

Die ersten genaueren Untersuchungen und zugleich die erste Darstellung des Alkaptons wurden 1859 von Boedeker ausgeführt. Dieser fand in dem Harn eines 44jährigen Diabetikers eine Substanz, die dem Harne zwei besondere Merkmale erteilte, nämlich ein bedeutendes Reduktionsvermögen und die Eigenschaft, nach Zusatz von Alkalien unter Sauerstoffabsorption sich dunkelbraun bis schwarz zu färben. Durch Ausfällen des Urins mit neutralem Bleiacetat und Versetzen des Filtrats mit basischem Bleiacetat erhielt er nach Zerlegung dieses Niederschlags durch Schwefelwasserstoff und Entfernung des entstandenen Schwefelbleis ein Ätherextrakt, nach dessen Verdunstung eine goldgelbe, glänzende, hygroskopische Masse zurückblieb, aus welcher es nicht weiter gelang, eine reine chemische Verbindung auszuscheiden, Die wässerige Lösung zeigte, wie der Harn selbst, folgende Reaktionen: Nach Zusatz von Alkalien trat unter Sauerstoffabsorption Bräunung ein; sie reduzierte Lösungen von salpetersaurem Quecksilber, von Übermangansäure und Chromsäure. Fehlingsche Lösung wurde beim Erwärmen reduziert. Aus ammoniakalischer Silberlösung wurde in der Kälte Silber abgeschieden; mit neutraler Silberlösung trat Reduktion erst beim Erwärmen ein. Die Wismutprobe blieb aus. Mit Hefe zeigte die Lösung keine Spur einer Gärung. Mit Eisenchlorid färbte sie sich dunkelbraun. Boedeker

nannte diese Masse, die er für eine stickstoffhaltige Substanz hielt, wegen ihrer Begierde, Alkali aufzusaugen (κάπτειν), Alkapton.

Im Jahre 1875 fand Fürbringer an dem Harne eines 29jährigen Phthisikers fast alle von Boedeker über den Alkaptonharn gemachten Angaben bestätigt.

In demselben Jahre erschien eine Arbeit von Ebstein und Müller über einen ähnlichen Fall bei einem Kinde von 1½ Jahren. Auch sie konnten eine braune, sirupöse Masse ausscheiden, die zum grossen Teile die Boedekerschen Reaktionen lieferte. Sie erklärten diese Substanz jedoch auf Grund ihrer Eigenschaften als Brenzkatechin.

1875 wurde noch von Fleischer ein Harn beobachtet, dessen Verhalten mit dem von Fürbringer beschriebenen Alkaptonharn übereinstimmte, aus welchem eine kleine Quantität Brenzkatechin dargestellt werden konnte.

Nach diesen Untersuchungen wurde die Existenz des Alkaptons als einer besonderen Substanz ernstlich in Frage gestellt, und man kam, zumal Baumann das Brenzkatechin als einen normalen Bestandteil des Pferdeharns nachgewiesen hatte, zu der Annahme, dass die Alkaptonurie in Wirklichkeit eine Brenzkatechinurie sei und somit nur als eine bisweilen äusserst vermehrte Ausscheidung eines normalen Harnbestandteiles anzusehen sei.

W. Smith fand 1882 bei einem dreijährigen Kinde ein ähnliches Verhalten des Urins. Er stellte auch nach dem Verfahren von Boedeker die sirupöse Masse her; glaubte aber auf Grund einiger Reaktionen, die von denen des Brenzkatechins abwichen, dass dieser Harn nicht Brenzkatechin, sondern die Protocatechusäure enthielte.

Eine ganz neue Vorstellung über die Alkaptonurie wurde durch die Untersuchungen von Kirk entwickelt. Dieser Forscher beobachtete eine Familie, von welcher 3 jüngere Kinder einen Harn lieferten, der sich wie Alkaptonharn verhielt, während der Harn des älteren Bruders und der Eltern normales Verhalten zeigte. Kirk erhielt aus dem Harne eine kristallisierte Säure, deren Eigenschaften denen des Boedekerschen Alkaptons und des Brenzkatechins sehr ähnlich waren und die er mit dem Namen „Urrhodinsäure" belegte.

Einen der Urrhodinsäure sehr ähnlichen Körper hat Marshall 1887 unter dem Namen „Glykosursäure" beschrieben.

Hierher gehört auch eine Beobachtung von Barton Brune, welcher 1886 aus dem Harne eines jungen Mannes, der auch die erwähnten Reduktionserscheinungen und Verfärbungen zeigte, eine krystallisierte Säure darstellte, die er mit den von Boedeker, Ebstein und Müller, Smith, Kirk beschriebenen Körpern für identisch hielt.

Im Jahre 1889 erschien eine weitere, äusserst interessante Arbeit von Kirk, welcher bei der ferneren Untersuchung der von ihm entdeckten Urrhodinsäure fand, dass diese Säure noch ein Gemenge von zwei oder mehr Körpern darstellte. Es gelang ihm, zwei derselben zu isolieren und er gab ihnen die Namen „Uroleucinsäure“ und „Uroxanthinsäure“, von denen sich die letztere von der ersteren dadurch unterscheidet, dass sie die Wismutprobe nicht liefert.

Während also bis dahin eine grössere Zahl dieser seltenen pathologischen Harne gefunden und beschrieben worden war, die alle jene eigentümliche Reduktionsfähigkeit erkennen liessen, war man über die Konstitution des reduzierenden Körpers und seine Stellung in der Reihe der organischen Verbindungen divergierender Ansicht.

Klarheit wurde erst durch die ausführliche Monographie von Wolkow und Baumann geschaffen, die 1891 in der „Zeitschrift für physiologische Chemie“ erschienen war. Ihr habe ich auch die vorstehenden historischen Notizen entnommen.

Sie beobachteten an einem 67jährigen alten Manne, der wegen Harnbeschwerden infolge eines Prostatacarcinoms in die chirurgische Klinik aufgenommen war, alle äusseren Merkmale der Alkaptonurie. Diese hatten bereits während seines ganzen Lebens bestanden und hatten jedenfalls zu der Prostataerkrankung gar keine Beziehung. Der Patient gab an, dass das Dunkelwerden des Urins eine Erscheinung sei, die sich bereits in seiner frühesten Kindheit gezeigt hätte. Sie sei bald stärker, bald schwächer gewesen; niemals jedoch hätte sie ganz gefehlt. Auch habe sich seit dem Eintritt der Harnbeschwerden nichts daran geändert.

Der Harn reduzierte alkalische Kupferlösung schon beim schwachen Erwärmen; ammoniakalische Silberlösung sofort in der Kälte. Dagegen trat die Wismutprobe nicht ein. Mit einigen Tropfen einer verdünnten Eisenchloridlösung versetzt, zeigte der Harn eine sehr rasch vorübergehende Blaufärbung. Der Harn ging immer bald in ammoniakalische Gärung über. Beim Stehen trat, schon bevor der Harn alkalisch reagierte, nach einigen

Stunden eine von der Oberfläche ausgehende grünlich-braune Verfärbung ein; bei ganz ruhigem Stehen war die Entwickelung dieser Veränderung ganz ähnlich derjenigen, welche der Pferdeharn unter den gleichen Umständen erfährt und nicht wesentlich verschieden von dem äusseren Verhalten eines Carbolharnes. Beim Umschütteln des alkalisch gewordenen Harnes ging die Farbe in Dunkelbraun bis Schwarz über. Augenblicklich trat diese Veränderung ein, wenn man den mit einigen Tropfen Natronlauge oder Ammoniak versetzten Harn umschüttelte. Dabei wurde Sauerstoff reichlich absorbiert.

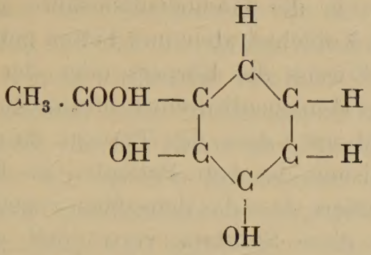
Die Menge der Indoxylschwefelsäure und der Ätherschwefelsäuren war nicht vermehrt. Der Harn war optisch inaktiv.

Nach mehreren Versuchen erreichten sie es, die eigentümliche Säure des Alkaptonharnes auf folgendem Wege darzustellen: Der Harn von 24 Stunden wird mit 250 ccm 12 % Schwefelsäure angesäuert und mit dem gleichen Volum Äther dreimal ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende rotbraune Sirup, welcher beim längeren Stehen zur Kristallmasse erstarrt, wurde in 250 ccm Wasser gelöst. Die bis nahe zum Sieden erwärmte Lösung wird mit 30 ccm neutraler Bleiacetatlösung (1 : 5) versetzt und von einer meist geringen Menge eines harzigen, braungefärbten Niederschlags möglichst schnell durch ein Faltenfilter abfiltriert. Aus der mehr oder weniger stark gelb gefärbten Flüssigkeit schiessen beim Erkalten durchsichtige Nadeln und Prismen des Bleisalzes der Säure an. Das von vielen Tagen so gewonnene Bleisalz, welches gelb bis hellbraun gefärbt war, diente als Ausgangsmaterial zur Darstellung der reinen Säure und ihrer Verbindungen.

Das fein zerriebene Bleisalz wurde unter Wasser mit Schwefelwasserstoff zerlegt, und die von Schwefelblei befreite Lösung im Wasserbade in flachen Schalen soweit verdunstet, bis die anfangs fast farblose Flüssigkeit sich dunkel zu färben begann; dann wurde sie im Vakuum bis nahe zur Sirupskonsistenz weiter eingeengt, wobei die Abscheidung von fast ungefärbten, durchsichtigen, grossen, prismatischen Kristallen erfolgte. Diese Kristalle enthielten Wasser, welches sie schon bei gewöhnlicher Temperatur unter schnell eintretender Verwitterung verloren, wobei sie undurchsichtig wurden und zerfielen.

Die Säure schmolz bei 146,5 bis 147 ^{0} unter Gelbfärbung. Die wässerige Lösung gab dieselben Reaktionen, wie sie oben vom Urin selbst erwähnt sind.

Bei weiterer Untersuchung dieser Säure fanden die Autoren, dass dieselbe mit der vordem noch nicht bekannten Hydrochinonessigsäure identisch sei und somit die Formel trage



Sie nannten diese Säure Homogentisinsäure.

Zur näheren Erforschung des chemischen Verhaltens und der Konstitution stellten sie die Homogentisinsäure in ihren verschiedenen Verbindungen her, als homogentisinsaures Blei, als Homogentisinsäureäthylester, als Dimethylhomogentisinsäure, als Kalischmelze und als Lakton.

Des weiteren gaben sie eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Homogentisinsäure im Harne an, die ich, weil die späteren Untersucher und auch ich hiernach gearbeitet haben, ausführlich wiedergebe.

10 ccm Urin werden in einem Kölbchen mit 10 ccm Ammoniak von 3 % versetzt. Zu dieser Mischung lässt man unverzüglich einige ccm $^1/_{10}$ N. Silberlösung hinzufliessen, schüttelt einmal um und lässt 5 Minuten stehen. Alsdann werden dieser Mischung 5 Tropfen Chlorcalciumlösung (1 : 10) und 10 Tropfen Ammoniumkarbonat hinzugefügt. Nach dem Umschütteln wird filtriert. Das bräunlich gefärbte, aber immer ganz klare Filtrat wird mit Silberlösung geprüft; tritt dabei sofort wieder eine starke Abscheidung von Silber ein, so wird bei dem zweiten Versuch gleich eine grössere Menge $^1/_{10}$ N. Silberlösung zu der Mischung von 10 ccm Harn und 10 ccm Ammoniak hinzugesetzt. Die Endreaktion ist erreicht, wenn das Filtrat vom Silberniederschlag beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure eben noch sichtbare Trübung von Chlorsilber liefert. Durch 1 ccm $^1/_{10}$ N. Silberlösung werden 0,004124 g Homogentisinsäure angezeigt.

Baumann und Wolkow fanden bei ihrem Patienten eine Ausscheidung von 4 g Homogentisinsäure pro die; es entspricht dies einem Prozentgehalt von 0,226 % im durchschnittlichen Tageharn.

Weiter beschäftigten sich die Untersucher mit der Abstammung der Homogentisinsäure, wobei sie zu überaus wichtigen Ergebnissen gelangten. Von der Tatsache ausgehend, dass aromatische Verbindungen — wozu ja die Homogentisinsäure gehört — im Tierkörper niemals aus Kohlehydraten und Fetten gebildet werden, konnten sie nur das Eiweiss des Körpers oder der Nahrung als die Muttersubstanz der Homogentisinsäure ansprechen. Diesbezw. Versuche ergaben nicht nur, dass das Tyrosin die Substanz ist, aus welcher im Organismus des betr. Patienten die Homogentisinsäure gebildet wird, sondern dass das demselben zugeführte Tyrosin nahezu vollständig in dlese Substanz verwandelt wird. Damit steht auch die Beobachtung im Einklang, dass der Alkaptonharn bei vorwiegender Fleischdiät um ca. 25 % Homogentisinsäure mehr enthielt, als bei gewöhnlicher Spitalkost.

Diese Befunde führten die Forscher konsequenterweise zu der Frage: Wo und wie entsteht die Homogentisinsäure aus dem Tyrosin? Auf Grund ihrer theoretischen Erwägungen kamen sie hierbei zu dem Resultat, dass die Bildung der Homogentisinsäure aus dem Tyrosin nicht durch eine an sich unerklärliche, abnorme Funktion des Stoffwechsels in den Geweben bedingt ist, sondern als eine Wirkung einer besonderen Art von Mikroorganismen anzusehen ist. Als den Sitz dieser nehmen sie den Darm an. Versuche, durch Desinfektion des Darmes mittelst Salol eine Änderung in der Homogentisinsäureausscheidung herbeizuführen, ergaben jedoch kein positives Resultat.

Schliesslich stellten die Forscher Untersuchungen an über das Verhalten der Homogentisinsäure im Organismus, indem sie dieselbe in einer Menge von $4^1/_2$ g einem Hunde per os eingaben. Sie konnten darauf einen Teil der Säure im Harne nachweisen und darstellen. Am bemerkenswertesten war jedoch, dass die Ätherschwefelsäuren stark vermehrt waren, während dieselben bei ihrem Alkaptonpatienten keine Vermehrung zeigten. Es sind ja die Ätherschwefelsäuren Verbindungen von Schwefelsäure und aromatischen Substanzen, besonders Indol und Skatol, die aus der fauligen Zersetzung des Eiweisses in den unteren Abschnitten des Darmes entstanden sind. Eine Vermehrung derselben deutet daher auf eine Vermehrung der Fäulnisprozesse im Darm, wie sie einerseits bei vergrösserter Zufuhr eiweisshaltiger Nahrung, andererseits in pathologischen Fällen bei Schlaffheit in der Peristaltik, die mit Verstopfung einhergeht z. B. bei Perityphlitis, tuberkulösen Darmgeschwüren finden. Wolkow und Baumann schlossen daher

aus dem Umstand, dass im Darm ihres Patienten eine Spaltung der Homogentisinsäure nicht erfolgt, da die Ätherschwefelsäureausscheidung nie vermehrt war, dass die Homogentisinsäurebildung nur im obersten Teile des Darmes vor sich ginge, wo noch keine Fäulnis besteht, und dass die in der Zeiteinheit gebildeten kleinen Mengen von Homogentisinsäure resorbiert würden, bevor sie mit den Fäulnisprozessen selbst in Berührung kämen.

Diese Arbeit von Wolkow und Baumann war die Grundlage, nach der die späteren Untersucher gearbeitet haben. Ich habe sie deshalb ausführlicher wiedergegeben.

Zur Vollendung des historischen Abrisses erübrigt es sich noch, die nach dem Jahre 1891 publizierten Fälle und ihre Resultate zu erwähnen.

Im Jahre 1892 finde ich drei Alkaptonfälle verzeichnet. Den einen von Garnier und Voirin, die ausdrücklich hervorheben, dass ihr Patient in zwei französischen Universitätsstädten auf Grund der reduzierenden Eigenschaften seines Urins als Diabetiker angesehen war, bis sie, veranlasst durch die optische Inaktivität des Harns, auf die Diagnose „Alkaptonurie“ geleitet wurden. Sie konnten auch nach der Methode von Baumann die Homogentisinsäure herstellen.

Einen anderen Fall erwähnt Geyger. Dieser ist durch zwei Eigentümlichkeiten interessant; erstens, dass die Alkaptonsäure im Verlauf eines Diabetes aufgetreten ist, zweitens, dass die Alkaptonurie keine dauernde gewesen ist, sondern sich nur an einem einzigen Tage gezeigt hat, um dann wieder zu verschwinden.

In demselben Jahre publizierte Embden in einer ersten Mitteilung eine weitere Alkaptonurie, die sich bei der Schwester des Baumannschen Patienten fand. 1893 folgte eine zweite, ausführlichere Mitteilung über denselben Fall. Die quantitative Bestimmung mittelst $^1/_{10}$ N. Silberlösung lieferte eine durchschnittliche Menge von 3,2 g Homogentisinsäure. Bei Tyrosinzufuhr fanden auch sie gleich Wolkow und Baumann eine beträchtliche, über 100 % betragende Vermehrung der Homogentisinsäurebildung. Während sich jedoch bei dem Bruder, wie oben erwähnt, das Tyrosin nahezu vollständig in Homogentisinsäure umwandelte, konnte Embden in dem Harne der Schwester nur einen kleinen Teil der eingeführten Substanz in Homogentisinsäure übergehen sehen. Dagegen war, im Gegensatz zur Beobachtung von Wolkow und Baumann bei der Frau die Menge der gepaarten Schwefel-

säuren nahezu auf das Doppelte gestiegen. Es beweist dies, dass das Tyrosin nur mangelhaft im Darm alkaptonisiert ist, dass es dagegen in grösserer Quantität Fäulnisprozessen anheimgefallen ist. Embden sieht dies als eine Stütze für die Baumannsche Hypothese an, dass die Alkaptonbildung nur in den fäulnisfreien Teilen des Darmes, nämlich den oberen, erfolge.

Durch die dem Tyrosin nahestehende Phenylamidoessigsäure und durch die Phenylessigsäure wurde jedoch der Homogentisinsäuregehalt in keiner Weise beeinflusst.

Auch Embden versuchte durch Darmdesinfektion eine aprioristisch zu vermutende Verminderung der Homogentisinsäure hervorzurufen. Das Experiment bestätigte jedoch die theoretischen Erwägungen nicht. Sie gaben in mehreren Versuchszeiten der Patientin Terpentinöl, Kefir und Rizinusöl. Die Ätherschwefelsäuren wurden hierdurch zwar beträchtlich vermindert, aber die Alkaptonausscheidung blieb die gleiche. Von den Fäulnisprozessen ist hiernach die Alkaptonbildung unabhängig.

Bei innerer Darreichung von Homogentisinsäure fand Embden in dem Urin der Frau 75 % der eingeführten Menge wieder.

Ein besonderes Augenmerk richtete Embden auf die Harnsäure. Er bestimmte dieselbe quantitativ und fand, dass sie ganz ausserordentlich, auf 0,0375 bis 0,0637 g pro die vermindert war. Eine Erklärung für diese Tatsache vermochte er nicht zu geben.

Bei subkutaner Einverleibung der Homogentisinsäure zeigte sich, dass nur etwa 1/3 der injizierten Substanz im Harne nachzuweisen war. Die übrigen zwei Drittel waren also in den Geweben zerstört worden.

1894 stellten Baumann und Fränkel die Homogentisinsäure aus dem Gentisinaldehyd synthetisch dar.

H. von Ogden beschrieb 1894 einen weiteren Fall von Alkaptonurie. Gallussäure, Tannin, Benzoesäure sowie Kohlehydrate waren ohne Einfluss auf das Reduktionsvermögen; dagegen wurde dieses durch Fleischdiät gesteigert. Die Harnsäuremenge war auch hier ausserordentlich gering, 0,024 bis 0,0406 pro die. Dagegen fand er die Harnstoffausscheidung parallel gehend mit der Homogentisinsäuremenge.

In dem Fall von Slosse (1895) trat bei einer wegen Pyonephrose operierten Patientin gegen das Ende ihres Lebens Al-

kaptonurie auf. Er sieht in dem Auftreten der Homogentisinsäure eine Verminderung der Oxydationskraft der Gewebe.

Das gleiche Verhalten beobachtete W. v. Moraczewski 1896 in den letzten Lebenstagen einer tuberkulösen Patientin mit Peritonitis. Die Harnverfärbung war kurz vor dem Tode aufgetreten. Zugleich konnte ein reichlicher Gehalt des Urins an Indikan nachgewiesen werden.

Die stärkste, bis dahin nachgewiesene Homogentisinsäureausscheidung findet sich in dem 1896 von Stange mitgeteiltem Fall. Der Patient, ein 18jähriger Schneider, produzierte zwischen 4,62 und 7,71 g, im Mittel 5,9 g Säure pro die. Die starken, andauernden Harnbeschwerden bringt Stange in Zusammenhang mit dem hohen Homogentisinsäuregehalt. Er stellte ferner den Homogentisinsäure-Äthylester und aus diesem die Säure selbst dar, und fand ihre Eigenschaften mit den von Wolkow und Baumann angeführten identisch. Auch die Harnsäure war hier sehr vermindert.

1897 sind drei Fälle veröffentlicht, von Stier, von Denigès, der zugleich eine modifizierte Methode der Homogentisinsäurebestimmung angab, und von Hirsch, bei dessen Patienten sich Alkaptonurie während eines fieberhaften Magen-Darmkatarrhs entwickelt hatte.

Stier machte 1898 nähere Angaben über einen achtjährigen Alkaptoniker. Die Homogentisinsäuremenge betrug 1,59 bis 3,86 g, im Mittel 2,7 g. Die Harnsäure war nicht herabgesetzt. Versuche, ob die Homogentisinsäure aus Tyrosin oder Fleisch gebildet wird, verliefen negativ. Er verlegt daher die Entstehung derselben in die Gewebe selbst. Als auffällig erwähnt Stier noch eine stark dunkle Färbung des Cerumens.

Aus demselben Jahre stammen ein Fall von Futcher und ein Fall von Noccioli und Domenici, welch letztere die Alkaptonurie bei einer 45jährigen Frau fanden. Diätversuche blieben bei ihnen ohne Einfluss auf die Homogentisinsäureausscheidung.

1899 war eine grössere Arbeit von Garrod erschienen, in welcher der Verfasser sämtliche bekannten 31 Fälle, darunter 23 männliche, anführte. 7 noch unbesprochene Fälle fügte er hinzu und zwar aus der Praxis Pavys 5 Geschwister, aus der Praxis Völkers ein einjähriges, männliches Kind und aus der Bakers einen 14jährigen Knaben. Die letzten beiden Patienten schieden 5,77 g, resp. 3,63 g pro die aus. Die Homogentisinsäure, die er aus beiden

Urinen dargestellt hatte, schmolz bei 145 resp. 143 Grad. Später veröffentlichte Garrod noch eine einfachere Methode zur Extraktion der Homogentisinsäure, indem er statt des von Wolkow und Baumann benutzten basischen Bleiacetats neutrales Bleiacetat zusetzte.

Das Jahr 1900 brachte einen Fall von Zimniki, dessen Patient an hypertrophischer, biliöser Cirrhose mit periodischer Alkaptonurie litt. Ausser einer beträchtlichen Verminderung der Harnsäure fand er zugleich einen Parallelismus in der Ausscheidung dieser und der Homogentisinsäure.

Weitere fünf Fälle finde ich 1901 veröffentlicht. Zunächst einen sechzigjährigen Mann von Hammarsten, der 5,12 bis 5,51 g pro die, gleich 0,301 bis 0,441 % Homogentisinsäure ausschied. Hier war jedoch die Harnsäuremenge unvermindert.

Garrod war wiederum mit zwei Fällen vertreten, und zwar zwei Brüdern. Er nimmt daher und aus dem Nachweis, dass von sämtlichen bisher beobachteten Alkaptonurieen in $^1/_4$ der Fälle Konsangunität nachzuweisen war, als Ursache eine chemisch-physiologische Missbildung (chemical malformation), dagegen nicht eine spezifische Infektion des Darmkanales an.

Mittelbach untersuchte die Homogentisinsäureausscheidung bei einem 44 Jahre alten Manne genauer; und zwar fand er bei gemischter Spitalkost 4,51 g pro die; an schmalen Kosttagen 2,97 g; an zwei Hungertagen 1,65 und 2,07 g. Nach Einnahme von 8,5 g Tyrosin war eine Mehrausscheidung von 7,38 g eingetreten. Auch Mittelbach glaubt im Gegensatz zu Wolkow und Baumann nicht an eine spezifische Darmflora, sondern an eine Oxydationshemmung im Körper und hegt die Vermutung, dass das Alkapton vielleicht ein normales Stoffwechselprodukt sei.

Aus dem Jahre 1901 stammt auch die Arbeit über Alkaptonurie von Erich Meyer. Sie ist mir besonders wichtig, weil wir eine neue Darstellung der Homogentisinsäure, welche von dem Verfahren von Wolkow und Baumann abweicht, verdanken. Der Autor hatte Gelegenheit, an demselben Alkaptoniker, einem bei der ersten Untersuchung $1^1/_2$ jährigen Knaben, im Lauf von zwei Jahren mehrere Beobachtungsreihen aufstellen zu können. Der Urin selbst gab die bekannten Reaktionen und lieferte im Mittel 3,24 g Homogentisinsäure pro die, entsprechend 0,48 %. Durch Plasmonzufuhr erreichte er eine Steigerung der Säureausscheidung auf 5,27 g pro die, was einem Prozentgehalt von 0,78

entspricht. Also auch hier die Abhängigkeit der ausgeschiedenen Homogentisinsäuremenge von der Grösse der Eiweisszufuhr. Meyer war, soweit mir bekannt, der erste, der die Harnacidität, die er durch Titierung mittelst 1/10 N. Natronlauge bei Verwendung des Phenolphthaleins als Indikator bestimmte, in Berücksichtigung zog. Er konnte einen Parallelismus in den Aciditäts- und Homogentisinsäureschwankungen nachweisen. Allerdings sank bei länger dauernder Eiweisszufuhr die ursprünglich gesteigerte Acidität wieder, während die Homogentisinsäureauscheidung sich dauernd nach der Eiweisszufuhr richtete; eine Stütze für die Anschauung, dass der Organismus der Omnivoren eine weitgehende Regulierungsvorrichtung zur Erhaltung der Konstanz seiner Säfte besitzt.

Weiter beschäftigte sich Meyer mit der Frage, in welcher Weise die Homogentisinsäure ausgeschieden wird. Während er die Auscheidung als freie Säure und als schwefelsaure Verbindung nach Art der Ätherschwefelsäure ablehnt, — letzteres wegen der nicht bestehenden Vermehrung der Ätherschwefelsäuren —, nimmt er das Vorhandensein eines homogentisinsauren Salzes im Harne an. Für die Basis dieses Salzes hält er zum grösseren Teile das Ammoniak, zum geringeren das Kalium und Natrium. Daraus, dass die Ammoniakausscheidung wenn nicht gerade erhöht ist, so doch an der oberen Grenze des Normalen steht, zieht er den Schluss, dass die Alkaptonurie in diesem Falle nur um ein Geringes von demjenigen Punkte entfernt war, von dem an man berechtigt ist, sie als eine pathologische Erscheinung anzusehen.

Aus der Arbeit Meyers führe ich des Genaueren seine Darstellung des Alkaptonkörpers an, nach der auch ich, wie oben erwähnt, mich gerichtet habe. Wie so oft, wurde auch hier durch einen Wink des Zufalls dem forschenden Verstande die Richtung gewiesen.

Bei dem Ausschütteln des Harnes mit Äther, wie es Wolkow und Baumann angeben, benutzte er zur rascheren Trennung einen Zusatz von Alkohol. Dieser verhinderte nun das Ausfallen des homogentisinsauren Bleies; doch konnte Meyer dennoch eine kristallinische Masse darstellen, die zwar die Alkaptonreaktion gab, aber sich durch einen niedrigeren Schmelzpunkt anszeichnete. Es war diese Masse der Homogentisinsäureester, den er dann durch mehrstündiges Kochen leicht in die Homogentisinsäure überführen konnte.

Auf diese Beobachtung gestützt, gab Meyer folgende einfache Homogentisinsäuredarstellung an. Man engt den Urin unter Zusatz von Schwefelsäure ein, schüttelt ihn mit Äther, dem man jetzt vorteilhaft, um eine rasche Scheidung zu erzielen, etwas Alkohol zusetzt, drei-bis viermal aus. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand mit Alkohol versetzt. Nachdem man diesen am Rückflusskühler auf dem Wasserbade einige Stunden gekocht hat, destilliert man den überschüssigen Alkohol ab und lässt den Rückstand erkalten. Dieser erstarrt zu einem dicken Sirup, welcher zunächst nicht kristallinisch erscheint; versetzt man ihn jedoch unter Umrühren mit kaltem Wasser, so löst sich die schmierige Masse, während sich feine Kriställchen des schwer löslichen Esters ausscheiden. Nun filtriert man, drückt die Kristalle auf Ton ab und kristallisiert sie, wenn nötig, unter Anwendung von Tierkohle, um.

Zum Schluss führe ich die aus diesem Jahre stammende Arbeit von W. Falta an, die mir erst nach Beendigung meiner Untersuchungen zu Gesicht gekommen ist. Derselbe hat während eines halben Jahres Untersuchungen an einem Alkaptoniker angestellt, die sich insbesondere auf die Erforschung des Eiweissstoffwechsels richteten. So fand er, dass ausser dem Tyrosin auch das Phenylalanin eine Muttersubstanz der Homogentisinsäure sei. Ja, er konnte nachweisen, dass in dem von ihm beobachteten Falle bei vermehrter Eiweisszufuhr genau soviel Alkapton mehr gebildet wurde, als der im Eiweiss enthaltenen Tyrosin- und Phenylalaninmenge entsprach. Es scheint also dem Alkaptoniker die Fähigkeit zu fehlen, den Benzolring dieser Substanzen aufzuspalten. Führte Falta statt reiner Eiweisskörper bromierte Eiweisskörper ein, so blieb die vermehrte Alkaptonbildung aus; ebenso wie sie vermisst wurde, wenn statt unveränderten Tyrosins ein solches gegeben wurde, in dessen Benzolring zwei Bromatome eingeführt waren. Es ist also dadurch bestätigt, dass beim Einführen von Halogenen in das Eiweissmolekül dessen aromatische Komplexe der Sitz der Halogene sind.

Ein Vergleich zwischen der Ausscheidung des Stickstoffs und der Alkaptonsäure bei plötzlich gesteigerter Eiweisszufuhr führte zu der Erfahrung, dass die beiden Kurven einander nicht parallel gehen, sondern je nach den Eiweisskörpern voneinander zeitlich abweichen. So kehrt z. B. bei einmaliger Darreichung von Ovalbumin die Alkaptonausscheidung nach anfänglicher Vermehrung schon innerhalb 24 Stunden zur Norm zurück, während die N.-

Kurve sich in gesteigerter Höhe über sechsmal 24 Stunden hinzieht.

Die Ursache für das verschiedenartige Ablaufen der N.-Kurve nach Darreichung verschiedener Eiweisskörper ist der, dass einzelne, die eine längere Kurve nach sich ziehen, im Darme weniger vollständig aufgespalten werden und infolgedessen in Form hochzusammengesetzter Komplexe resorbiert werden, so dass der Weg, den dieselben bis zur Überführung in die endgültigen Schlacken des Stoffwechsels durchlaufen, ein komplizierterer und längerer ist und dass sie daher bis zu ihrem Weitererscheinen im Harne längerer Zeit bedürfen.

Nach den bisher erwähnten Beobachtungen haben wir es also bei der Alkaptonurie zu tun mit einer Abnormität des Eiweissstoffwechsels, wobei in dem Harne eine hochkonstituierte aromatische Verbindung, die Hydrochinonessigsäure auftritt. Dieselbe verleiht dem Urin die Eigenschaft, beim Stehen an der Luft und bei Versetzung mit Laugen sich braun zu färben und gibt ihm die Fähigkeit, dem Zucker gleich reduzierend zu wirken. Doch unterscheiden sich die Zuckerreaktionen von den Alkaptonreaktionen durch den positiven Ausfall der Wismutprobe, durch ihre Gährungsfähigkeit und durch die Drehung des polarisierten Lichtes. Als Muttersubstanzen der Alkaptonsäuren sind zwei Eiweissabkömmlinge, das Tyrosin und Phenylalanin, anzusehen. Die Ausscheidung der Homogentisinsäure erfolgt nicht als Ätherschwefelsäure, sondern als ammoniakalische Verbindung und an Kalium und Natrium gebunden. In vielen Fällen ist eine auffallende Verminderung der Harnsäure bemerkt.

Den bisher erwähnten Alkaptonuriefällen kann ich einen neuen anreihen. Wenn sich derselbe auch vor den anderen durch mehrere bemerkenswerte Eigentümlichkeiten auszeichnet, die an sich schon eine Publikation desselben rechtfertigen würden, so möge mir dennoch die Ermunterung Stanges zur Seite stehen, dass „doch noch immer eine Reihe von nicht ganz aufgeklärten Punkten bestehen, die neben dem grossen Interesse, welches die Alkaptonurie an sich bietet, zur weiteren Veröffentlichung eines jeden neuen Falles auffordern muss“.

Der Patient, W. St., ist ein 29jähriger Bildhauer in R. Er suchte wegen Verdauungsbeschwerden Herrn Dr. Kaspar in Klingenberg a. M. auf, der auf das eigentümliche Verhalten des Harns aufmerksam wurde und uns die entsprechenden Urin-

mengen zur Untersuchung bereitwilligst übermittelte. Ich gestatte mir, Herrn Bahnarzt Dr. med. Kaspar, hierfür meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Der Vater des Patienten ist 60 Jahre und gesund; die Mutter 58 Jahre und bis auf einen Sprachfehler — sie wird beim Sprechen plötzlich tonlos und man hört einen inspiratorischen Ton, ähnlich wie beim Spasmus glottidis — ebenfalls gesund. Sieben Geschwister leben und zwar fünf Brüder im Alter von 33, 32, 24, 22 und 16 Jahren und zwei Schwestern im Alter von 27 und 19 Jahren. Eine Schwester starb mit 27 Jahren bei völliger Gesundheit am Schlaganfall, eine andere Schwester mit 4 Jahren an unbekannter Krankheit und ein Bruder als Säugling. Bemerkenswert ist, dass der lebende 16jährige Bruder, der jüngste der Geschwister, ebenfalls und zwar noch viel stärker an Alkaptonurie und an dem Sprachfehler der Mutter leidet.

Sämtliche anderen Geschwister sind gesund, leiden auch an dem Sprachfehler nicht; nur hat der 19jährige Bruder schon zweimal an Verfolgungswahn gelitten.

Der sonst völlig gesunde Patient leidet an einem Bandwurm, der durch eine entsprechende Kur bisher nicht abgetrieben werden konnte.

Die Alkaptonurie selbst hat ihm bisher keine Beschwerden gemacht. Sie ist, wie in den meisten Fällen dieser Art, zufällig, bei Gelegenheit der Untersuchung wegen eines eingetretenen Darmkatarrhs aufgefunden worden. Erst der positive Ausfall der Trommerschen Probe und der negative der Gährungsprobe führte auf die Alkaptonurie. Auf näheres Befragen gab dann der Patient an, dass er die Eigentümlichkeiten seines Urins schon seit seiner Kindheit bemerkt habe; nämlich, dass der Harn, der gelb gelassen wurde, sich beim Stehen an der Luft bräune und dass derselbe dunkle, nicht abschwachbare Flecken in dem Leinenzeug hinterlasse.

Zu den folgenden Untersuchungen standen mir zwei Serien von Urinen zur Verfügung; die eine in kleineren Portionen vom 9. III. 1903 bis zum 16. III. 1903; die andere in grösseren Mengen vom 1 IV. bis 3. IV. 1903. Der Einfachheit halber bezeichne ich die erste Serie mit den Zahlen 1 bis 8, die zweite mit I bis III. Um die Vergleichung der von mir gefundenen Resultate besser ermöglichen zu können, habe ich dieselben in einer dem Schlusse der Dissertation angehängten Tabelle zusammengestellt.

Die Richtung, nach der sich meine Untersuchungen bewegten, war einerseits die, den Alkaptonkörper darzustellen und quantitativ zu bestimmen; andererseits die, über die Bildungs- und Ausscheidungsart desselben Aufschluss zu erhalten.

Die erste Urinserie war von stroh- bis bernsteingelber Farbe. Die Reaktion blieb auch bei längerem Stehen stark sauer. Auch die letzte Urinserie war von der gleichen Beschaffenheit. Sämtliche Urine waren sehr wenig sedimentiert. Die Eiweissprobe fiel negativ aus.

Beim Stehen des Urins an der Luft trat eine von oben nach unten gehende Bräunung auf. Bei Zusatz von Alkalien bildete sich sofort eine tiefbraune Färbung, wobei reichlich Sauerstoff aus der Luft absorbiert wurde. Diese Sauerstoffabsorption gibt sich schon dadurch kund, dass der das Reagensglas mit dem Harne verschliessende Finger nach einiger Zeit nur mit einer gewissen Gewalt entfernt werden konnte, weil durch die Verdünnung der Luft im Reagensglase ein negativer Druck eingetreten war.

Mit einem Tropfen sehr verdünnter Eisenchloridlösung versetzt, gab der Harn einen grünen Niederschlag, der sofort wieder verschwand und beim Zusatz von weiteren Tropfen noch einige Male wiederkehrte. Ammoniakalische Silberlösung wurde in der Kälte; Fehlingsche Lösung ebenfalls schon in der Kälte reduziert; auch gab der Harn in der Kälte die Trommersche Probe. Die Wismutprobe fiel dagegen negativ aus.

Was die Darstellung des Alkaptons anlangt, so arbeitete ich nach der kürzlich von Meyer angegebenen Esterisierungsmethode, die sich auch mir bewährte.

Die Quantität der ausgeschiedenen Homogentisinsäuremengen bestimmte ich mittelst der Titration mit $^1/_{10}$ N.-Silberlösung, wie sie Wolkow und Baumann in ihrer ersten und ausführlicher in einer zweiten Publikation angegeben haben. Die Einzelresultate sind in der am Ende befindlichen Tabelle nachzusehen. Infolge der geringen Menge des gesandten Urins konnte ich von Urin 3 bis 8 nicht die Homogentisinsäure der einzelnen Harne bestimmen. Ich habe dieselben zusammengeschüttet und aus diesem Mischharn das Resultat gewonnen. Zu bemerken ist noch, dass ich an den beiden Tagen, an denen Urin II und III ausgeschieden wurde, den Patienten je drei Esslöffel Tropon habe nehmen lassen.

Die Resultate dieser Homogentisinsäurebestimmungen sind auffallend. Bei einem Vergleich meiner Zahlen mit denen der

anderen, mir bekannten und von mir erwähnten Autoren ergibt sich eine ganz bedeutende Höhe der Alkaptonausscheidung meines Patienten.

In den bisherigen Fällen findet man bei

Baumann und Wolkow	4	g pro die,
Embden	3,2	„ „ „
Ogden	4,7	„ „ „
Stange	5,9	„ „ „
Stier	2,7	„ „ „
Garrod	5,7	„ „ „
„	3,63	„ „ „
Hammarsten	5,1	„ „ „
Mittelbach	4,51	„ „ „
E. Meyer	3,2	„ „ „

also von 2,7 g bis 5,9 g pro die.

Bei meinem Patienten dagegen beträgt die täglich ausgeschiedene Alkaptonmenge während der Tage mit normaler Kost im Mittel 16,56 g, also etwa drei- bis fünfmal soviel wie bei den erwähnten Alkaptonurieen.

Ein Fehler in der Untersuchungsmethode ist ausgeschlossen, da ich, durch die hohen Zahlen aufmerksam gemacht, mit mehreren Silberlösungen dasselbe Resultat erhielt, und da auch von anderer Seite die gleichen Zahlen gefunden wurden.

Den höchsten, bisher erwähnten Alkaptongehalt finden wir bei Stange mit 5,9 pro die. Der betr. Patient hatte sich wegen eines aufgetretenen Herpes genitalis in Behandlung gegeben. Zugleich waren bei ihm dysurische Schmerzen aufgetreten, die auch nach der Heilung des Herpes noch Monate lang anhielten. Diese Beschwerden nahmen zugleich bei stärkerem Gehalt des Harns an Homogentisinsäure zu. Hieraus schloss Stange, in Analogie mit einem Selbstversuche von Embden, wobei nach Einnahme von 8 g Homogentisinsäure starker Tenesmus auftrat, der nach mehrfach wiederholten Gaben von 4 g nicht wiederkehrte, dass die Homogentisinsäure in geringen Mengen keine krankhaften Erscheinungen im Organismus hervorruft, dass sie aber bei entsprechend gesteigerter Dosis Störungen zu machen im stande ist.

Mein Patient scheidet nun die dreifache Menge Alkapton täglich aus, ohne dass bei ihm Beschwerden im uropoëtischen System aufgetreten sind. Man kann demnach eine Grenze, oberhalb deren

die Alkaptonurie beginnt, pathologische Erscheinungen hervorzurufen, nicht nach der im Urin vorhandenen Homogentisinsäuremenge festsetzen. Hiermit ist jedoch nicht behauptet, dass die Homogentisinsäure im Organismus überhaupt keine Störungen hervorzurufen vermag. Es wäre doch möglich, dass die Homogentisinsäure in unserem Falle derart gebunden ausgeschieden würde, dass die Giftwirkung derselben aufgehoben wäre, während im Fall von Stange eine, wenn auch quantitativ geringere Homogentisinsäuremenge entweder als solche oder in einer den Organismus schädigenden Verbindung im Urin vorhanden wäre. Ich komme auf diese Frage später noch zurück.

Bei der Bestimmung der Homogentisinsäure habe ich, wie die früheren Autoren, den Einfluss der Eiweisszufuhr auf die Alkaptonausscheidung festzustellen gesucht.

Schon Wolkow und Baumann fanden bei Fleischdiät eine Vermehrung der Homogentisinsäureausscheidung um 25 %. Auch in den meisten anderen Alkaptonuriefällen war eine Zunahme der Säureausscheidung bei vermehrter eiweisshaltiger Nahrung nachzuweisen. So gab Meyer bei seinem Patienten in der ersten Versuchsreihe 3,24 g Homogentisinsäure pro die = 0,48 % an, die dann bei der zweiten Versuchsreihe, während welcher täglich 3 Teelöffel Plasmon gegeben wurden, auf 5,27 g pro die = 0,78 % anstieg.

Auch ich gab, wie erwähnt, bei meinem Patienten ein Eiweisspräparat, das Tropon, das er zu je 3 Esslöffeln an den Tagen II und III einnahm. Die Folge war eine bedeutende Vermehrung der Homogentisinsäureausscheidung, die an dem ersten Tage 23,09 g, am zweiten 18,97 g betrug. Das Mittel hiervon ist 21,03 g; also eine Erhöhung gegen die Ausscheidung an den Tagen mit gewöhnlicher Kost um 4,5 g = 27 %. Der Prozentgehalt ist allerdings der gleiche = 1,05 geblieben; doch liegt hierbei die Ursache in der an diesen beiden Tagen vermehrten Gesamtmenge des Urins. Somit ist also auch in meinem Fall die Abhängigkeit der Homogentisinsäuremenge von der Eiweisszunahme erwiesen.

Ein besonderes Augenmerk hat Meyer bei seinem Patienten auf die Acidität des Harnes gerichtet. Es ergab sich ihm, dass diese der Homogentisinsäureausscheidung fast vollständig parallel ging. Dieser Parallelismus war so deutlich ausgeprägt, dass Meyer allein nach der Aciditätsgrösse die zu erwartende Alkaptonmenge

mit ungefährer Genauigkeit voraussagen konnte. An den Tagen mit erhöhter Eiweisskost dagegen fand Meyer, dass die Acidität in den ersten Tagen der Homogentisinsäuremenge parallel ging, später jedoch wieder vermindert war. Im letzteren sieht er, wie vorher erwähnt, eine Stütze für die Anschauung, dass der Organismus der Omnivoren im stande ist, einen eventuellen Überschuss an Säuren durch Bindung dieser an Alkalien zu paralysieren.

Auch ich habe bei jedem Urin die Acidität durch Titration gegen $^1/_{10}$ N. Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator bestimmt. Während dieselbe bei Meyer zwischen 2,0 und 5,1 schwankt, habe ich geringere Mengen Natronlauge, von 1,8 bis 4,3 ccm zur Neutralisation von 100 ccm Harn gebraucht. Es liegt dies an der geringeren Konzentration des Harnes unseres Alkaptonikers. Dagegen finde auch ich einen gewissen Parallelismus zwischen der Acidität und Alkaptonausscheidung; doch geht derselbe nicht mit der gleichen Exaktheit wie beim Meyerschen Patienten vor sich.

		A.	B.
Urin Nr.		% Gehalt des Harns an Homogentisinsäure	Acidität in $^1/_{10}$ N. Natronlauge
Serie 1	1	1,03	2,8
	2	0,7	2,7
	3–8	1,11	3,8
Serie 2	I	1,27	3,4
	II	1,15	2,8
	III	0,95	1,8

Vergleichen wir die Resultate jeder Serie für sich, so finden wir in jeder ein Auf- und Absteigen der Acidität entsprechend dem Prozentgehalt an Homogentisinsäure. Dagegen ist in der zweiten Reihe die Acidität trotz des höheren Alkaptongehaltes absolut geringer als in der ersten. Es stellt sich das Verhältnis von A : B in Urin 1 bis 8 wie 2,84 : 9,3 = 0,3; dagegen in Urin I bis III wie 3,37 : 8,0 = 0,42. Da ich die zweite Urinserie gleich nach der Entleerung untersucht habe; die erste dagegen etwa 10 Tage nach ihrer Entleerung, so müsste in den ersten Urinen entweder der Alkaptongehalt abgenommen oder die Acidität sich

vermehrt haben. Was in diesem Falle das Zutreffende ist, vermag ich nicht zu entscheiden.

Des weiteren habe ich versucht, nachzuweisen, in welcher Form die Homogentisinsäure ausgeschieden wird. Zu diesem Zwecke habe ich den Gehalt an Ammoniak und an Ätherschwefelsäuren bestimmt. Was zunächst das Ammoniak anlangt, so benutzte ich die Methode von Schlösing. Aus den Urinen 1 bis 8 ergab sich eine mittlere tägliche Ausscheidungsmenge von 1,428 g Ammoniak. Auf 100 g berechnet finden wir 0,091 Prozent. Die zweite Reihe I bis III liefert etwas geringere Werte, im Mittel 1,298 g pro die = 0,073 %. Die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Ammoniaks beträgt bei gesunden, erwachsenen Personen durchschnittlich 0,7 g pro die. Coranda (zit. nach Salkowski und Leube: Die Lehre vom Harn) fand bei pflanzlicher Kost 0,399 g; bei gemischter 0,6422 g; bei Fleischnahrung 0,875 g. Es ist also die Menge des Ammoniaks bei unserem Patienten erheblich, fast bis auf das Doppelte, vermehrt. Einen ähnlichen Befund hat auch Meyer bei seinem Fall erheben können. Es ist somit anzunehmen, dass ein Teil der Homogentisinsäure an Ammoniak gebunden ausgeschieden wird. Denselben Prozess sehen wir sich auch beim Diabetes abspielen, bei dem ebenfalls die Ammoniakausscheidung vermehrt ist zur Neutralisation der beim Diabetes gebildeten abnormen Säuren.

Im Urin II finden wir gegenüber Nr. I eine stärkere Ammoniakausscheidung; dieselbe wird durch die Troponzufuhr hervorgerufen sein. Auffälligerweise enthält aber Nr. III bedeutend weniger Gesamtammoniak, obwohl an demselben Tage die gleiche Troponmenge gegeben wurde. Allerdings ist dieser Urin bedeutend weniger konzentriert wie die beiden anderen derselben Reihe. Derselbe zeigt daher nicht nur die niedrigste Acidität, sondern auch den niedrigsten Prozentgehalt an Ammoniak und an Homogentisinsäure.

Ein strenger Parallelismus in der Ausscheidung von Ammoniak und Homogentisinsäure ist nicht nachzuweisen. Wäre dies der Fall, so wäre berechtigter Grund, anzunehmen, dass fast die gesamte Homogentisinsäure als Ammoniaksalz ausgeschieden würde.

Es fragt sich nun, in welcher Verbindung die Homogentisinsäure noch ausgeschieden werden kann. Hierbei kommt zunächst die Schwefelsäure in Betracht, mit der gepaart die Homogentisinsäure als sog. Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden kann.

In den bisherigen Alkaptonuriefällen ist, mit einigen Ausnahmen, eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren nicht gefunden worden; doch konnten Wolkow und Baumann beim Hunde eine bedeutende Vermehrung derselben bei Verabreichung von Homogentisinsäure per os feststellen. Die Menge derselben beträgt in normalen, menschlichen Urinen bis höchstens 0,2 g pro die (Zit. nach. F. Blumenthal). Unser Fall ergibt Werte von 0,25; 0,27; 0,23; 0,17; 0,25; 0,22 g, also eine Durchschnittsmenge von 0,23 g. Es wäre dies eine, wenn auch nicht gerade bedeutende Vermehrung der Ätherschwefelsäuren.

Bei diesen hohen Ätherschwefelsäurewerten ist die Annahme sehr wahrscheinlich, dass ein Teil der Homogentisinsäure mit Schwefelsäure gepaart, ausgeschieden wurde; um so mehr, da von der Gentisinsäure sicher nachgewiesen ist, dass sie als Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. (Likhatscheff.)

Weshalb in den meisten bisher publizierten Fällen die Ätherschwefelsäuren nicht vermehrt waren, liegt wohl an den bedeutend geringeren Homogentisinsäuremengen. Dieselben werden bis zu einer gewissen Menge zunächt an das Ammoniak, dass sich aus dem Harnstoff gebildet hat, gebunden Ist die Menge jedoch eine so bedeutende, dass die Steigerung der Ammoniakproduktion zu ihrer Unschädlichmachung nicht ausreicht, so scheint in der Tat die Homogentisinsäure auch an Schwefelsäure behufs ihrer Unschädlichmachung gepaart zu werden, wie mein Fall dartut.

Meyer führt bezüglich dieses Punktes folgendes aus. Wir wissen, dass der menschliche Körper, wenn ihm giftige, aromatische Stoffe einverleibt werden, oder, wie das bis zu gewissem Grade auch normaliter der Fall ist, sich durch den Stoffwechsel bilden, diese auf irgend eine Weise entgiftet werden, indem sie sich mit in den Säften gebildeten organischen und unorganischen Substanzen paaren (Baumann). So wird das hochgiftige Phenol beim Durchgang durch den Tierkörper mit Schwefelsäure gepaart und als ätherschwefelsaures Salz ausgeschieden. Die Phenolschwefelsäure ist aber so gut wie ungiftig und kann, wie Rabuteau gezeigt hat, bis zu 30 und 40 g ohne Nachteil verabreicht werden. Auch Hydrochinon wird, wie alle Phenole, mit Schwefelsäure durch den Körper gepaart und ebenso, bemerkenswerterweise, die Gentisinsäure. Die nächst höhere jedoch, die Homogentisinsäure, wird nur noch als Salz, nicht als Ätherschwefelsäure ausgeschieden. Dies scheint zu bedeuten, dass der menschliche Or-

ganismus die Homogentisinsäure besser verträgt als die niedere Hydrochinonsäure, und deshalb es nicht nötig hat, eine Entgiftung, d. h. in diesem Falle die Paarung mit Schwefelsäure vorzunehmen.

Diesen Erwägungen möchte ich folgendes anfügen. Wie der Fall von Stange und besonders der Selbstversuch von Embden beweist, ruft die Homogentisinsäure, die in geringen Mengen unschädlich ist, bei vermehrtem Auftreten pathologische Erscheinungen hervor. Ebenso gibt Embden an, dass sein Versuchshund, dem 5,65 g Homogentisinsäure subkutan injiziert waren, an den Tagen nach der Einspritzung missmutig im Käfig dalag, während er sonst beim Nahen des Wärters durch Freudenbezeugungen reagierte. Es scheint also, dass die im Körper befindliche Homogentisinsäure als solche, wenn sie eine gewisse Menge überschritten hat, Krankheitserscheinungen hervorruft. Es würde hiernach die Homogentisinsäure bis zu einem gewissen Punkte, bis zu welchem sie unschädlich ist, an das Ammoniak gebunden, ausgeschieden werden. Würde derselbe überschritten, so dass die Säure anfängt pathologisch zu wirken, dann würde gewissermassen die Schwefesäure als Bundesgenosse hinzugerufen werden, um die schädlichen Wirkungen durch Bindung der Homogentisinsäure zu paralysieren. Es braucht daher die Homogentisinsäure auch bei relativ grosser Menge nicht pathologisch zu wirken, da die in der Zeiteinheit im Körper kreisende Säure verhältnismässig gering ist und sogleich durch Ammoniak neutralisiert und an Schwefelsäure gebunden werden kann. Der Selbstversuch von Embden und der Versuch am Hunde liefern eben nur den Beweis, dass eine in der Zeiteinheit im Körper vorhandene übermaximale Menge von Homogentisinsäure toxisch wirkt.

Warum nun in dem Fall von Stange dysurische Beschwerden aufgetreten sind, obwohl die Alkaptonmenge, die in unserem Falle etwa dreimal so gross war, keine Symptome hervorgerufen hat, könnte an zwei Ursachen liegen. Einmal könnte man annehmen, dass die dysurischen Beschwerden überhaupt nicht mit der Alkaptonurie im Zusammenhang stehen; dann aber wäre auch möglich, dass der Organismus in dem von Stange publizierten Falle eben nicht die Fähigkeit hätte, die toxischen Wirkungen der Homogentisinsäure durch eine der angedeuteten Massnahmen zu paralysieren.

Als den Ort der Bildung der Homogentisinsäure sieht Baumann den Darmkanal an und hält eine in den obersten

Darmabschnitten befindende spezifische Bakterienflora für die Ursache. Embden und andere Untersucher verlegen die Alkaptonbildung in die Gewebe, zumal in den bisherigen Fällen eine Zunahme der Ätherschwefelsäuren nicht festzustellen war.

Unser Patient zeigt nun eine geringe Vermehrung der Ätherschwefelsäuren. Doch ist dieses noch kein Beweis für die Bildung der Homogentisinsäure durch Eiweissfäulnis im Darm. F. Blumenthal erwähnt in seiner Untersuchung über das Auftreten von Fäulnisprodukten im Harn: „Sicher aber ist eines, dass wir kaum Grund haben, anzunehmen, dass die im Harn bestimmte Menge der Ätherschwefelsäuren der Ausdruck für die Darmfäulnis allein ist; sondern dass auch ohne nachweisbare Störungen im Darmtraktus eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren durch bakterielle Prozesse an anderen Orten hervogerufen werden kann.

Auch ich glaube, die Bildung der Homogentisinsäure nicht in den Darm, sondern in den Körper selbst verlegen zu dürfen. Mich führt hierzu die anamnestische Bemerkung, dass auch der jüngste Bruder Alkaptoniker ist, eine Beobachtung, die schon bei vielen früheren Alkaptonurieen gemacht worden ist. Es ist mir einleuchtender, bei der Konsanguinität der Patienten gleich Garrod eine „malformation“ anzunehmen, als vorauszusetzen, dass sich gerade im Darmkanal dieser beiden Geschwister von Kindheit an eine bestimmte Bakterienflora konstant erhält, die bei den anderen Geschwistern nicht vorhanden ist. Überdies ist in keinem der bisher beobachteteten Fälle der direkte Beweis für das Vorhandensein der Bakterien erbracht worden.

Was die Harnsäure anlangt, so hat ein grosser Teil der bisherigen Untersucher dieselbe bedeutend vermindert gefunden. Bei unserem Patienten war der gleiche Befund nicht zu erheben, da die Menge derselben an den drei untersuchten Tagen 0,7165; 0,756 und 0,201, im Mittel 0,591 g betrug. Andere Autoren geben Werte von 0,03 und 0,02 g an. Irgend welcher innere Zusammenhang dieser geringen Harnsäurewerte mit der Alkaptonurie ist übrigens bisher noch nicht angegeben worden und nach unseren bisherigen Kenntnissen über das Wesen der Alkaptonurie auch nicht verständlich.

Fassen wir noch einmal die Resultate unserer Untersuchungen zusammen, so haben wir einen Alkaptonuriefall vor uns, bei dem

1. eine etwa dreifach grössere Menge Homogentisinsäure ausgeschieden wird, als in dem Fall, der

unter den bisher publizierten die stärkste Homogentisinsäureausscheidung zeigte. Gleichwohl handelt es sich um eine für den Patienten anscheinend völlig belanglose Stoffwechselanomalie.

2. Der Harn des Patienten zeigte an allen untersuchten Tagen starke Acidität, sehr hohen Ammoniakgehalt und eine mässsige Steigerung der Ätherschwefelsäuren. Die beiden letzteren Tatsachen sind mit grösster Wahrscheinlichkeit als Massnahmen des Organismus zur Unschädlichmachung der Homogentisinsäure aufzufassen.

3. Wie in den bisher daraufhin untersuchten Fällen, konnte auch in meinem eine Vermehrung der Homogentisinsäure durch vermehrte Eiweisszufuhr nachgewiesen werden.

4. Eine Verminderung der Harnsäureausfuhr, die etliche andere Autoren angeben, konnte in meinem Falle nicht konstatiert werden.

Zum Schluss erlaube ich mir Herrn Geh. Rat Professor Dr. von Leube für die gütige Übernahme des Referates und Herrn Privatdozenten Dr. Rostoski für die Überweisung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit bestens zu danken.

Tabelle.

Urin Nr.	Tagesmenge	Acidität	Gesamt-NH_3	% NH_3	Gesamt-SO_3 in 100 ccm	A. Sulfat-SO_3 in 100 ccm	B. Äther-SO_3 in 100 ccm	Gesamtätherschwefelsäuren	A./B.	Harnsäure	Reduktion in 1/10 N. Silberlösung	Gesamt-Homogentisinsäure	% Homogentisinsäure	Bemerkungen
1	1800	2,8	1,432	0,080	—	—	—	—	—	—	25	18,56	1,03	—
2	2250	2,7	1,974	0,088	—	—	—	—	—	—	17	15,77	0,7	—
3	1150	3,5	1,095	0,095	0,2781	0,2564	0,0217	0,25	11,9	—				
4	1500	3,2	1,446	0,096	0,2409	0,2232	0,0177	0,27	12,6	—				
5	1750	3,4	1,357	0,077	0,1387	0,1255	0,0132	0,23	9,5	—				
6	1200	4,0	1,175	0,098	0,1915	0,1771	0,0144	0,17	12,3	—	27	15,77	1,11	—
7	1500	4,3	1,377	0,092	0,2009	0,1844	0,0165	0,25	11,2	—				
8	1400	4,3	1,571	0,112	0,1478	0,1321	0,0157	0,22	8,4	—				
I	1050	3,4	1,345	0,099	—	—	—	—	—	0,8165	29	16,15	1,27	
II	2000	2,8	1,428	0,071	—	—	—	—	—	0,7560	28	23,09	1,15	3 Esslöffel Tropon
III	2000	1,8	1,120	0,056	—	—	—	—	—	0,2016	23	18,97	0,95	3 Esslöffel Tropon

Literatur.

1. Boedeker, Über das Alkapton; ein neuer Beitrag zur Frage, welche Stoffe des Harns können Kupferreduktion bewirken? Zeitschr. f. rat. Med. 1859. Bd. VII. S. 130; Ann. d. Chem. Bd. 117. S. 98 (1861.)
2. Fürbringer, Beobachtungen über einen Fall von Alkaptonurie. Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 23 u. 24.
3. Ebstein und Müller, Brenzkatechin in dem Urin eines Kindes. Virchows Arch. Bd. 62. S. 552.
4. Fleischer, Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 39—40.
5. W. Smith, On the occurence of Protocatechuid acid in urine. Dubl. Journ. of med. science. 1882. T. 1. p. 465.
6. Kirk, On a new acid found in human urine, possessing more powerfull reducing properties than glucose. Brit. med. Journ. 1886. T. II. p. 1017.
7. Marshall, Crystalline acid in urine, wich darkens whith alcalies. Ann. Journ. Pharm. 1887. T. 59. p. 131.
8. Barton Brune, A reducing substance in urine ressembling glucose. Boston med. Journ. 1886. T. 115. p. 621 u. T. 116. p. 83.
9. Kirk, On a new acid found in human urine . . . Journ. of anatomy and physiology. T. 23. p. 69. 1889.
10. Wolkow und Baumann, Über das Wesen der Alkaptonurie. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 15. p. 228—285.
11. L. Garnier und G. Voirin, Über Alkaptonurie. Arch. de phys. T. 5. p. 224.
12. Baumann, Über die Bestimmung der Homogentisinsäure im Harn. Zeitschrift f. phys. Chem. Bd. 16. p. 268—270.
13. H. Embden, Beitrag zur Kenntnis der Alkaptonurie. 1. Mitteilung. Zeitschrift f. phys. Chem. Bd. 17. p. 182—192.
14. — Beitrag etc. 2. Mitteilung. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 18. p. 304—334.
15. Garnier und Voirin, Über Alkaptonurie. cf. Deutsche med. Ztg. 1893. p. 88.
16. H. v. Ogden, Ein Fall von Alkaptonurie. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 20. p. 280—286.
17. Baumann und Fränkel, Über die Synthese der Homogentisinsäure. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 20. p. 219—224.

18. Likhatscheff, Über das physiologische Verhalten der Gentisinsäure. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 21. S. 422.
19. A. Slose, Ein neuer Fall von Alkaptonurie. Ann. soc. roy. sc. med. et nat. Bruxelles. T. 4. p. 8.
20. P. Stange, Über einen Fall von Alkaptonurie. Virchows Arch. 146. p. 86.
21. W. v. Moraczewski, Ein Fall von Alkaptonurie. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 17. p. 177.
22. Huppert, Über die Alkaptonsäuren. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 23. S. 412.
23. G. Denigès, Über einen bemerkenswerten Fall von Alkaptonurie. cf. Chem. Zentralbl. 1897. I. S. 338.
24. E. Stier, Über einen neuen Fall von Alkaptonurie. Inaug.-Diss. Berlin 1897.
25. K. Hirsch, Ein Fall von Alkaptonurie. Berl. klin. Wochenschr. 1897. p. 866.
26. Noccioli und Domenici, Ein Fall von angeborener Alkaptonurie. cf. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 19. S. 567.
27. E. Stier, Ein neuer Fall von Alkaptonurie. Berl. klin. Wochenschr. 1898. p. 185—188.
28. Futcher, Alkaptonurie. Zentralbl. f. Krankh. d. Harn- und Sexualorg. Bd. 9. p. 410.
29. Arch. E. Garrod, Alkaptonuria, a simple method for the extraction of homogentinisic acid from the urine. Journ. of physiol. Vol. 23. p. 512.
30. — A contribution to the study of alkaptonuria. Med.-chir. Transactions. Vol. 82. p. 367.
31. Zimnicki, Beobachtungen über die Ausscheidung N-haltiger Stoffe im Harn und der Homogentisinsäure bei Alkaptonurie. Zentralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankh. Bd. 1. p. 348.
32. Erich Meyer, Über Alkaptonurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. p. 443.
33. F. Mittelbach, Ein Beitrag zur Kenntnis der Alkaptonurie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 71. S. 50.
34. Arch. E. Garrod, About Alkaptonuria. Lancet. 1901. Vol. II. p. 1484.
35. Olof Hammarsten, En fall of Alkaptonurie. Upsala Läkaref. Förhandl. N. F. 7. p. 26.
36. F. Blumenthal, Zur Frage der klinischen Bedeutung des Auftretens von Fäulnisprodukten im Harn. Charitéannalen. Jahrg. 26. S. 3.
37. W. Falta, Über einige Fragen des Eiweissstoffwechsels. Verh. d. Naturforsch.-Gesellsch. in Basel. Bd. XV. Heft 2.

Lebenslauf.

Ich, Oskar Zimper aus König i. O. (Hessen-Darmstadt) bin geboren am 24. Okt. 1875 zu Hamburg als Sohn des Werkmeisters Raimund Zimper in König i. O. Nach vierjährigem Besuch der Realschule in Ottensen und zehnjährigem Besuch des Kgl. Christianeums in Altona erwarb ich mir am 26. II. 1895 das Reifezeugnis in Altona und bezog im April 1895 die Universität zu Würzburg. Hier verbrachte ich das erste Semester. Die drei folgenden Semester war ich in Erlangen, wo ich im Frühjahr 1897 die ärztliche Vorprüfung bestand. Mein fünftes und sechstes Semester verbrachte ich wieder in Würzburg und die vier folgenden in München. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in München und wurde am 28. II. 1900 als Arzt approbiert. Etwa einen Monat später liess ich mich in König i. O. (Hessen-Darmstadt) als Arzt nieder, wo ich auch jetzt noch meine Praxis ausübe. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. med. Rostoski verfasst.